



بررسی آزمون پوستی با سرم خود بیمار در بیماران مبتلا به کھیر مزمن با علت

ناشناخته

دکتر محمد کاظم نوح پیشه^{۱*}، دکتر لیلا محسنی^۲

^۱ استادیار بیماری‌های پوست و مو، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: در بسیاری از بیماران مبتلا به کھیر مزمن علت بیماری با استفاده از روش‌های معمول تشخیصی ناشناخته باقی می‌ماند. در آزمون‌های به عمل آمده به طریق *in vitro* مشخص شده که حداقل در یک سوم از این بیماران کھیر منشأ خود ایمن دارد. هدف از انجام این مطالعه تعیین شیوع کھیر مزمن خود ایمن با استفاده از ASST (Autologous Serum Skin Test) در بین بیماران مبتلا به کھیر مزمن خود ایمن با علت ناشناخته و مقایسه بالینی دو گروه ASST مثبت و ASST منفی بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۷۹ بیمار مبتلا به کھیر مزمن با علت ناشناخته انجام شده است. برای انجام ASST مقدار ۰/۰۵ میلی‌لیتر از سرم بیمار و به همان میزان محلول نرمال سالین به عنوان کنترل به ترتیب در ساعد دست راست و دست چپ به صورت داخل درمی تزریق شد. بروز ضایعه کھیری در محل تزریق سرم با قطر بزرگتر از ۱/۵ میلی‌متر نسبت به محل تزریق سالین به عنوان آزمون مثبت تلقی می‌گردد. همچنین ما بیماران با تست پوستی مثبت و منفی را بر اساس شرح حال، تظاهرات بالینی و آزمایش‌های معمول پاراکلینیکی با هم مقایسه نمودیم.

یافته‌ها: از ۷۹ بیمار، ۳۱ نفر (۳۹/۲ درصد) ASST مثبت داشتند. بیماران گروه ASST مثبت دفعات حملات بیشتری نسبت به گروه ASST منفی داشتند ($P=0/04$). اما از نظر متغیرهای دیگر بالینی، مثل مدت بروز بیماری، مدت زمان هر حمله، و نیز آزمایشگاهی تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: در درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به کھیر مزمن با علت ناشناخته ASST مثبت است که به احتمال زیاد کھیر در این بیماران منشأ خود ایمن دارد. از آن‌جا که این بیماران از نظر بالینی و آزمون‌های آزمایشگاهی قابل افتراق با گروه غیر خود ایمن نمی‌باشند، استفاده از این آزمون ساده می‌تواند در تشخیص و در نهایت در درمان این بیماران بسیار مفید باشد.

واژگان کلیدی: کھیر مزمن با علت ناشناخته، کھیر مزمن خود ایمن، آزمون پوستی با سرم خود بیمار، کھیر مزمن غیر خود ایمن

دریافت مقاله: ۸۸/۴/۵- پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۵

* بندر بوشهر، خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، صندوق پستی: ۷۵۱۴۶۳۳۳۴۱

مقدمه

کهیر مزمن با علت ناشناخته با بروز ضایعات کهیری گسترده بر روی بدن (که در کمتر از ۲۴ ساعت فروکش می‌کنند) و هر روزه یا تقریباً هر روزه برای بیشتر از ۶ هفته ادامه می‌یابد و هیچ‌گونه مشخصه فیزیکی، دارویی، غذایی و غیره برای آن‌ها شناخته نمی‌شود، مشخص می‌شود. این بیماری به‌خصوص در نوع شدیدش ناتوان کننده است و به دلیل نامشخص بودن علت بیماری، از نظر درمانی نیز مشکل ساز می‌باشد (۱-۳).

با توجه به همزمانی این بیماری با بقیه بیماری‌هایی که منشأ خود ایمن دارند مثل بیماری هاشیماتو تیروئید، در درصدی از افراد، وجود آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید، ارتباط با HLA-DR4، پاسخ علامتی به داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و از همه مهم‌تر وجود اتو آنتی‌بادی‌های آزاد کننده هیستامین علیه گیرنده IgE با تمایل بالا^۱ واقع بر روی سطح بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها و یا آنتی‌بادی‌های علیه خود IgE در حداقل یک سوم از بیماران مبتلا به کهیر مزمن ناشناخته، مطرح کننده علت خود ایمنی در درصد قابل توجهی از این بیماران می‌باشد. (۳-۵).

بیمارانی که این‌گونه اتو آنتی‌بادی‌ها را در سرم خود دارند، هیچ‌گونه علامت مشخصه کلینیکی ندارند. به‌جز آن‌که به احتمال بیشتری مستعد بروز حملات کهیری شدیدتر و مقاوم‌تر می‌باشند، که این نیز اختصاصی نیست (۶-۹).

در حال حاضر آزمون آزاد سازی هیستامین از سلول‌های بازوفیل (Basophil Histamin Release Assay)، استاندارد طلایی برای یافتن اتو آنتی‌بادی‌های فعال، در سرم بیماران مبتلا به کهیر مزمن می‌باشد (۲، ۸ و ۱۰). با این وجود انجام این آزمون بیولوژیکی به دلیل نیاز به

وجود سلول‌های بازوفیل تازه از اهداکنندگان سالم و وقت‌گیر و پیچیده بودن، تنها به مراکز پژوهشی محدود شده است و آزمون‌های ساده‌تر مثل الیزا هنوز استاندارد نشده است. در این شرایط آزمون پوستی با سرم خود بیمار (Skin Test Autologous Serum) ساده‌ترین و بهترین آزمون بالینی به‌صورت *in vivo* برای یافتن وجود فعالیت آزاد شدن هیستامین از سلول‌های بازوفیل می‌باشد. این آزمون حساسیت حدود ۷۰ درصد داشته و تا ۸۰ درصد نیز اختصاصی است و در ۲۵ تا ۶۷ درصد از بیماران مثبت است. لذا این آزمون منطقاً می‌تواند ما را در تشخیص ابتدایی علت بروز کهیر مزمن کمک کند (۱۴-۸). این پیش زمینه ما را بر آن داشت تا با توجه به تفاوت میزان مثبت شدن آزمون در مطالعات گذشته و کاربردی بودن آن در تفکیک بیماران به‌خصوص در زمینه پیگیری و درمان، پژوهشی انجام دهیم.

مواد و روش کار

این مطالعه یک پژوهش توصیفی مقطعی است که از تاریخ بهمن‌ماه ۱۳۸۳ تا آذرماه ۱۳۸۷ بر روی ۷۹ بیمار مبتلا به کهیر مزمن با علت ناشناخته، مراجعه‌کننده به درمانگاه حضرت ابوالفضل (ع) بندر بوشهر انجام گرفته است.

در این مطالعه تمام بیماران مبتلا به کهیر مزمن (۹۳ نفر) به دقت از نظر تاریخچه و معاینه فیزیکی مورد بررسی قرار گرفته و از آنها آزمایش‌های شمارش کامل خون، ESR، آزمایش عملکرد تیروئید، آزمایش عملکرد کبد، آزمایش عملکرد کلیه، تجزیه ادرار، آزمایش مدفوع، CRP، RF، ANA، HCV-Ab، HBS-Ag و C3 به‌عمل آمد. تعداد ۱۴ نفر از

^۱ High affinity IgE receptor (FcεR 1α)

آمده از پرسشنامه‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) نسخه ۱۰ و آزمون مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

یافته‌ها

نتایج به‌دست آمده حاصل از مطالعه ۷۹ بیمار مبتلا به کهیر مزمن با علت ناشناخته می‌باشد. از این تعداد ۴۶ نفر (۵۸ درصد) مؤنث و ۳۳ نفر (۴۲ درصد) مذکر بودند. از نظر سنی، کم‌سن‌ترین بیمار یک دختر ۱۱ ساله و مسن‌ترین آن‌ها یک زن ۵۴ ساله بود و متوسط سنی آن‌ها $27/2 \pm 10/9$ سال بود. مدت بیماری بین ۲ تا ۶۳ ماه و به طور متوسط $12/3$ ماه بود. نتیجه ASST در ۳۱ نفر از بیماران ($39/2$ درصد) مثبت و در ۴۸ نفر ($60/8$ درصد) منفی بود.

بیماران مورد مطالعه بر اساس نتیجه ASST به دو گروه ASST مثبت و ASST منفی تقسیم شده و با هم مقایسه گردیدند (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه فراوانی متغیرها (جنس، سن و غیره) در دو گروه ASST مثبت و ASST منفی

ASST -	ASST +	
۴۸ (۶۰/۸)*	۳۱ (۳۹/۲)*	تعداد
۲۹ (۶۰/۰)*	۱۸ (۵۸/۰)*	جنس مؤنث
$27/7 \pm 11/3$ ζ	$26/5 \pm 10/5$ ζ	سن (سال)
۱۱/۲	۱۳/۴	مدت بروز بیماری (ماه)
۳	۴	مدت زمان هر حمله (ساعت)
۳	۵	دفعات عود (در هفته)
۵	۷	آنژیوادم

* اعداد به صورت (درصد) تعداد هستند.

ζ میانگین سنی

تعداد ۱۸ بیمار در گروه ASST مثبت و تعداد ۲۹ بیمار در گروه ASST منفی، مؤنث بودند. متوسط سنی در

بیماران که مبتلا به کهیر فیزیکی بوده و یا یک عامل مشخص مثل غذا و دارو به‌عنوان علت بیماری در آن‌ها معلوم گردید، از مطالعه کنار گذاشته شدند و ۷۹ نفر بدون هیچ‌گونه محدودیتی از نظر سنی، جنسی و غیره در مطالعه قرار گرفتند.

جزئیات یافته‌های بالینی همه بیماران شامل: سن، جنس، طول مدت بیماری (ماه)، مدت زمان هر حمله کهیری (ساعت)، تواتر حملات (در هفته)، گستره بیماری (محدود یا منتشر) همراهی با آنژیوادم، همزمانی با علائمی نظیر تب، درد مفاصل و شکم، فاکتورهای فیزیکی القاء کننده بیماری، حساسیت غذایی یا دارویی شناخته شده، سابقه وجود بیماری‌های حساسیتی و خود ایمن و همچنین نتیجه ASST و آزمایشات پاراکلینیکی انجام شده در پرسشنامه‌ای که بدین منظور تهیه شده بود ثبت می‌گردید. همچنین از بیماران خواسته می‌شد که در صورت مصرف دارو، آنتی‌هیستامین‌ها را به مدت ۴۸ ساعت و داکسپین و داروهای استروئیدی را به مدت یک هفته قبل از انجام ASST قطع نمایند. برای انجام ASST، ۵ میلی‌لیتر از خون وریدی بیمار را گرفته و در یک شیشه آزمایش استریل ریخته و به مدت ۳۰ دقیقه اجازه داده شد تا لخته شود. پس از آن نمونه به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ گردید تا سرم آن جدا شود. از سرم بدست آمده مقدار ۰/۰۵ میلی‌لیتر در سطح داخلی ساعد دست راست به‌صورت داخل درمی تزریق گردید و جهت انجام مقایسه، در ساعد دست چپ به همان میزان از محلول نرمال سالین تزریق شد. پس از گذشت نیم ساعت محل تزریق بررسی می‌شد و چنانچه قطر واکنش قرمز رنگ کهیری ناشی از تزریق سرم نسبت به محل تزریق سالین، بیشتر از ۱/۵ میلی‌متر بود، نتیجه مثبت تلقی می‌گردید. در این مطالعه اطلاعات به‌دست

شده (به ترتیب ۱۰۷ و ۱۰۰ بیمار) نتیجه ASST به ترتیب در ۳۱ درصد و ۳۴ درصد موارد مثبت بوده است (۹ و ۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط سابرو (Sabroe) و همکاران بروی ۱۰۷ بیمار مبتلا به کهیر مزمن صورت گرفته، ۳۱ درصد از آن‌ها آنتی‌بادی‌های فعال یافت شده است (۱۰). زویمین (Zweimen) و همکاران در سرم ۳۰ درصد از ۷۰ بیمار کهیر مزمن واکنش آزادسازی هیستامین از بازوفیل‌ها را گزارش کرده‌اند (۱۱) و تانگ (Tong) این یافته را در ۵۲ درصد از ۵۰ بیمار مورد پژوهش یافته است (۴). همچنین امروزه طبق گزارشات متعدد ثابت گردیده که تقریباً در یک سوم از بیماران مبتلا به کهیر مزمن با علت ناشناخته اتو آنتی‌بادی علیه گیرنده IgE (F cεR1) و یا علیه خود IgE وجود دارد. این اتو آنتی‌بادی‌ها فعال بوده و می‌توانند به صورت $in vivo$ با تزریق داخل درمی واکنش کهیری ایجاد کنند (ASST مثبت) و یا به صورت $in vitro$ باعث آزادسازی هیستامین از سلول‌های بازوفیل یا ماست سل شوند (۱۱، ۱۴ و ۱۵). خارج نمودن این اتو آنتی‌بادی‌ها از خون به روش پلاسما فرزیس می‌تواند باعث بهبود علائم بالینی بیماران گردد (۱۵).

با وجود این‌که در بعضی از مطالعاتی که در گذشته انجام شده است و حتی در مطالعه حاضر اختلافات معنی‌داری از نظر بالینی بین دو گروه ASST مثبت و منفی مشاهده می‌شود، به عنوان مثال در مطالعه سابرو (Sabroe) مدت بیماری بیشتر و مدت زمان هر حمله طولانی‌تر بوده است (۱۰) و یا در مطالعه جورج (George)، مدت هر حمله و دفعات آن در گروه ASST مثبت بیشتر بوده (۹) و در مطالعه حاضر

گروه ASST مثبت ۲۶/۵ سال و در گروه ASST منفی ۲۷/۷ سال بود. از نظر سن و جنس تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نگردید ($P>0/05$). از نظر مدت زمان بروز بیماری در گروه ASST مثبت به طور متوسط ۱۳/۴ ماه و در گروه ASST منفی، ۱۱/۲ ماه بود که این تفاوت معنی‌دار نبود ($P>0/05$). مدت زمان هر حمله کهیری در گروه ASST مثبت به طور متوسط ۴ ساعت و در گروه ASST منفی ۳ ساعت بود، که این تفاوت قابل توجه نبود، اما بیماران ASST مثبت در مقایسه با گروه مقابل دفعات عود بیشتری از بیماری در طول هفته داشتند (به طور متوسط ۵ بار در هفته در مقابل ۳ بار) که این تفاوت با اهمیت می‌باشد ($P=0/04$).

بیماری در اکثر بیماران هر دو گروه حدود ۸۵ درصد منتشر بود و تفاوتی از این نظر بین دو گروه مشاهده نگردید. آنژیوادم در ۱۲ نفر از ۷۹ بیمار تحت مطالعه گزارش شده است، ولی از نظر شیوع این علامت در دو گروه ASST مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری دیده نشد.

از نظر سابقه وجود بیماری‌های خود ایمن شناخته شده در تاریخچه بیماران و نتیجه آزمایش‌های پاراکلینیکی به عمل آمده نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید.

بحث

در مطالعه حاضر در ۳۹/۲ درصد از بیماران ASST مثبت می‌باشد، که نتیجه آن با گزارشات قبلی قابل مقایسه است. در مطالعات قبلی در ۲۵ درصد تا ۶۷ درصد از بیماران نتیجه ASST مثبت گزارش شده است (۸-۱۲ و ۱۶).

در دو مطالعه که بر روی تعداد بیشتری از بیماران انجام

نیز گروه ASST مثبت دفعات حملات بیشتری در طول هفته نسبت به گروه مقابل داشتند، اما وجود این اختلافات برای تشخیص علت کهیر اختصاصی نمی‌باشد (۶، ۷، ۹ و ۱۰).

در برخی از پژوهش‌ها، بیماری‌های خود ایمنی مثل بیماری تیروئید، برص، دیابت قندی، کم‌خونی کشنده و روماتیسم مفصلی در بیماران مبتلا به کهیر خود ایمن بیشتر گزارش شده است (۴ و ۵) در مطالعه حاضر از این نظر و همچنین از نظر آزمایش‌های پاراکلینیکی انجام شده اختلاف آماری معنی‌داری در دو گروه ASST مثبت و ASST منفی دیده نمی‌شود. در این زمینه انجام پژوهشی بر روی تعداد بیشتری از بیماران با به کارگیری آزمایش‌های پاراکلینیکی دقیقتر و کاملتر (مثل آزمون اتو آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید) پیشنهاد می‌شود.

با توجه به یافته‌های حاصل از این مطالعه و

مطالعات گذشته که بیماران مبتلا به کهیر مزمن خود ایمن از نظر بالینی، آزمایشات معمول و حتی هیستوپاتولوژی از گروه غیر خود ایمن براحتی قابل افتراق نمی‌باشند و جداسازی آن‌ها با استفاده از یک روش استاندارد یعنی یافتن اتو آنتی‌بادی‌های فعال در آزادسازی هیستامین از سلول‌های بازوفیل یک آزمون وقت‌گیر و پیچیده می‌باشد (۹، ۱۰، ۱۴)، انجام ASST با وجود این‌که صد در صد تشخیصی نمی‌باشد؛ لیکن بدلیل آسانی، بدون عارضه بودن، هزینه بسیار کم، می‌تواند نه فقط در تشخیص موارد اتوایمیون کهیر مزمن، بلکه به‌طور غیرمستقیم در درمان بیماران نیز کمک شایانی بنماید، چرا که در بسیاری از بیماران صعب‌العلاجی که به درمان‌های معمول پاسخ نمی‌دهند، داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی نظیر سیکلوسپورین می‌تواند انتخاب مناسبی باشد.

References:

1. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106:1001-6.
2. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. Serological mediator in chronic idiopathic urticaria *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-90.
3. Clive EH, Sabroe A, Malcolm W, et al. Chronic urticaria. *J Am Acad dermatol* 2002; 46:645-56.
4. Tong LJ, Balakrishnam G, Kochan Jp, et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy clin Immunol* 1996;98:89-98.
5. Levy Y, Segal N, Weintrob N, et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis child* 2003;88:517-9.
6. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003; 42: 613-5.
7. Caproni M., Volpi W, Giomi B, et al. chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Act Derm Venoro* 2004, 84:288-90.
8. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, et al. Chronic Urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp allergy* 2001; 31: 1105-10.
9. George M, Balachandran C, Prabhu S. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. *IJDVL* 2008;74: 105-8.
10. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with ondurowthout anti FCER1 or anti IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
11. Zweiman B, Valen Zano M, Atkins PC, et al. characteristics of histamine releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy clin Immunol*

- 1996; 98:89-98.
12. kiran G. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. IJDVL. 2004;70:283-284.
13. Sabroe KA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br. J Dermatol 1999;140:446-52.
14. Altrich ML, Halsey JF , Altman Lc. Comparsion of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. Allergy Asthma Proc. 2009;30:28-34.
15. Grattan CE, Fracis DM, Slater NG, et al. plasmapheresis for severe, unremitting , chronic urticaria. Lancet: 1992;239:1078-80.